



HAL
open science

Pourquoi, comment et où dose-t-on les antihypertenseurs en 2019 ?

Beatrice Bouhanick, Pauline Fonquernie, India Bedue, Anaïs Schavgoulidze,
Peggy Gandia

► To cite this version:

Beatrice Bouhanick, Pauline Fonquernie, India Bedue, Anaïs Schavgoulidze, Peggy Gandia. Pourquoi, comment et où dose-t-on les antihypertenseurs en 2019 ?. *Thérapie*, 2019, 74 (6), pp.651-664. 10.1016/j.therap.2019.05.002 . hal-02624869

HAL Id: hal-02624869

<https://hal.inrae.fr/hal-02624869>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THERAPIES

HEADING : PHARMACOCINÉTIQUE

Pourquoi, comment et où dose-t-on les antihypertenseurs en 2019 ?

Assessment for antihypertensive drug intake: How, where and when?

Pourquoi, comment et où dose-t-on les antihypertenseurs en 2019 ?

Béatrice Bouhanick^{a, b}, Pauline Fonquernie^c, India Bedue^c, Anaïs Schavgoulidze^c, Peggy Gandia^{c, d,*}

^a *Service d'HTA et de thérapeutique, pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Rangueil, 31000 Toulouse, France*

^b *UMR 1027, université Toulouse 3, 31000 France*

^c *Laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie, CHU Purpan, 31000 Toulouse, France*

^d *INTHERES, université de Toulouse, INRA, ENVT, 31000 Toulouse, France*

Texte reçu le 8 octobre 2018 ; accepté le 17 mars 2019

***Auteur correspondant.** Laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie, institut fédératif de biologie, CHU Purpan, 330, avenue de Grande Bretagne, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 09, France.

Adresse e-mail : gandia.p@chu-toulouse.fr (P. Gandia)

Summary

Aim.- Hypertension is a public health problem managed according to therapeutic strategies published in France by the *Haute autorité de santé* (HAS - French Health Authorities). For patients with resistant hypertension, related or not to a non-adherence, prescribers need to be sure the exposure is high enough to achieve the tensional target. Quantitative analysis of antihypertensive drugs in different biological matrices (blood/urine) is one possible solution. However, this involves determining the concentrations observed at standard doses and knowing how to interpret the measured concentrations. It is also necessary to identify medical laboratories that can assay antihypertensive drugs. This was the aim of our work. *Methods.*- The main antihypertensive drugs recommended by the HAS have been listed. For each of them, we looked for published steady-state plasma/serum concentrations and quantities excreted in the urine at usual dosages. In addition, the elimination half-life and linear pharmacokinetic profile were specified for each antihypertensive agent measured in plasma/serum. Pharmacology-Toxicology laboratories in France likely to carry out assays were identified. The time taken to report the result and the cost of the analysis were also specified. *Results.*- All of the afore-mentioned information has been collected and presented in a table. This can then be used to compare the plasma/serum concentration or the quantity measured in a patient's urine with the values reported in the literature. In cases where the blood sampling times differ between those of the patient and the published data, the patient's measured value is compared to the estimated value based on the published concentrations and pharmacokinetics. *Conclusion.*- Interpretation of the plasma/serum/urinary value measured or estimated for an antihypertensive drug is a particularly interesting approach to determine if drug exposure is enough and a possible non-adherence. However, this activity is mostly carried out in hospital centres.

KEYWORDS

Hypertension; Antihypertensive agents; Patient compliance; Drug monitoring; Pharmacokinetics; Blood chemical analysis.

Résumé

Objectif.- La prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) est un réel enjeu de santé publique et sa prise en charge est codifiée au travers de recommandations, notamment celles édictées par la Haute autorité de santé (HAS). Devant une HTA réfractaire à la thérapeutique, pouvant être liée ou pas à un défaut d'observance, il est légitime pour le prescripteur de s'assurer que l'exposition au

traitement est suffisante pour atteindre les objectifs tensionnels. Le dosage des antihypertenseurs dans différentes matrices biologiques (sang/urine) est une solution possible. Toutefois, cette démarche nécessite de déterminer les concentrations observées aux posologies usuelles et de savoir interpréter les concentrations mesurées. Il est également nécessaire de recenser les laboratoires effectuant ces analyses. Ceci a fait l'objet de notre travail. *Méthodes.*– Les principaux antihypertenseurs référencés dans les recommandations de la HAS ont été listés. Pour chacun d'eux, une recherche bibliographique a permis de renseigner les concentrations plasmatiques/sériques à l'état d'équilibre ou les quantités excrétées dans les urines aux posologies usuelles. En complément, la demi-vie d'élimination et le caractère linéaire de la pharmacocinétique ont été spécifiés pour chaque antihypertenseur dosé dans le plasma/sérum. Les laboratoires de pharmacologie-toxicologie de France susceptibles de réaliser un dosage ont été recensés, en précisant le délai de rendu de résultat et le coût de l'analyse. *Résultats.*– Toutes les informations mentionnées ci-dessus ont été colligées au sein d'un tableau. À partir de cet outil, il est alors possible de comparer la concentration plasmatique/sérique ou la quantité mesurée dans les urines d'un patient aux valeurs rapportées dans la littérature. Dans le cas où les temps de prélèvements sanguins diffèrent entre ceux du patient et ceux de la littérature, la valeur mesurée du patient est comparée à la valeur attendue et estimée à partir des concentrations et des paramètres pharmacocinétiques issus de la littérature. *Conclusion.*– Interpréter la valeur plasmatique/sérique/urinaire mesurée pour un antihypertenseur est une approche qui s'avère particulièrement intéressante pour évaluer l'exposition et une éventuelle inobservance. Toutefois, cette activité est essentiellement réalisable en milieu hospitalier.

MOTS CLÉS

Hypertension ; Antihypertenseurs ; Observance ; Suivi médicamenteux ; Pharmacocinétique ; Analyse biologique

Abréviations

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine I

AcSDKP : N-acétyl Ser-Asp-Lys-Pro

AVC : accident vasculaire cérébral

CHU : centre hospitalo-universitaire

C_{max} : concentration maximale

C_{min} : concentration minimale

HAS : Haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

PA : pression artérielle

PK/PD : pharmacocinétique/pharmacodynamique

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

T_{max} : temps correspondant à la concentration maximale

$T_{1/2}$: temps de demi-vie d'élimination

Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) touche près de 12 millions de Français et plus d'un milliard d'individus dans le monde [1]. C'est un problème de santé publique car l'HTA non contrôlée est associée à une augmentation de la survenue d'accidents cardiaques et vasculaires [2]. En plus des mesures hygiéno-diététiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les diurétiques et les bêtabloquants sous certaines conditions sont les cinq classes d'antihypertenseurs utilisables en première intention [1]. Les recommandations françaises de la prise en charge de l'HTA préconisent des valeurs cibles de pressions artérielles (PA) systoliques entre 130 et 140 mm Hg et des PA diastoliques entre 80 et 90 mm Hg. Selon l'*European Society of Hypertension* [3], ces valeurs sont modulées en fonction du terrain du patient (diabète, sujet âgé ou à haut risque cardio-vasculaire). Les premières mesures avant tout traitement pharmacologique sont des mesures hygiéno-diététiques. Le choix des molécules parmi les cinq principales classes thérapeutiques est réalisé en fonction des comorbidités du patient. Une stratégie médicamenteuse individualisée et une bonne observance du traitement sont deux éléments clefs indispensables pour garantir un contrôle des pressions artérielles (PA). De façon surprenante, 55 % des patients hypertendus traités n'atteignent pas les objectifs tensionnels [4]. De nombreux facteurs sont incriminés pour tenter de l'expliquer parmi lesquels un manque d'observance à l'égard du traitement. Ainsi, près de 50 % des patients hypertendus prennent partiellement leurs traitements voire pas du tout [5]. Un manque d'observance correspond en réalité à plusieurs situations cliniques : il peut s'agir d'une non-initiation d'un traitement prescrit, d'un défaut de poursuite du traitement (qui peut atteindre 50 % l'année de l'initiation du traitement et 85 à 90 % après 5 ans) ou d'un non-respect des modalités de prescription (doses erronées ou périodicité des prises modifiée). Parmi les facteurs explicatifs potentiels d'une inobservance, on citera la période d'initiation du traitement, un

nombre élevé de médicaments, le fait d'être en prévention primaire ou encore la survenue d'effets indésirables favorisée par la multitude de traitements combinés [6]. Le clinicien est quotidiennement confronté au problème de l'observance, notamment en cas d'HTA résistante où il est rapporté que dans un tiers des cas, un manque d'observance en est la cause. Ainsi le clinicien sensibilisé grâce aux différentes recommandations a compris que savoir identifier une inobservance face à un patient ayant une HTA déséquilibrée est une étape cruciale de la stratégie thérapeutique [7]. Par le biais de l'interrogatoire, le clinicien peut déterminer si l'observance est bonne ou au contraire mauvaise mais la fiabilité de ce constat est faible. Il peut s'aider de questionnaires (Morisky avec 8 items, ...) [8] mais, s'ils permettent d'établir un dialogue sur ce thème avec le patient, ils souffrent néanmoins de critiques méthodologiques et/ou d'un manque de validation permettant d'estimer le degré d'observance. D'autres approches sont actuellement disponibles. Elles sont toutefois sujettes à caution, parfois chronophages et/ou coûteuses [9,10]. À titre d'exemple, dénombrer les médicaments pris est une des différentes approches d'apprécier l'observance. Le clinicien peut s'appuyer sur l'utilisation de piluliers électroniques qui sont principalement employés dans les essais cliniques. De façon plus pragmatique, l'infirmier peut s'assurer de la prise médicamenteuse. Dans tous les cas, ces méthodes ne témoignent pas de l'ingestion du comprimé. D'autres moyens indirects sont pris en compte par les cliniciens tels que des critères cliniques (fréquence cardiaque sous bêtabloquants ou antagonistes calciques bradycardisants) ou biologiques (uricémie sous diurétiques, dosage de rénine sous IEC ou sartans). Plus récemment, a été proposé le dosage de N-acétyl Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) dans les urines, permettant de renseigner sur une prise orale d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) datant de quelques jours [11]. L'AcSDKP, biomarqueur endogène substrat de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE), est exclusivement éliminé par voie rénale. L'accumulation d'AcSDKP dans les urines reflète la présence d'IEC. *A contrario*, une faible quantité d'AcSDKP traduit l'absence de prise d'IEC d'au moins 4 jours. Néanmoins, ce dosage n'est pas réalisé en routine hospitalière. Dans certains laboratoires de pharmacologie-toxicologie, habituellement rattachés à des centres hospitaliers, le dosage des antihypertenseurs est proposé. À ce jour, ces laboratoires proposent principalement des dosages sanguins, les prélèvements urinaires étant pour la plupart réservés aux diurétiques. Ces dernières années, les dosages urinaires se sont développés grâce aux évolutions technologiques et à la démocratisation de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, dont la sensibilité analytique rend possible la détection des antihypertenseurs sur un prélèvement urinaire ponctuel (miction) [12,13]. Toutefois, la recherche des antihypertenseurs dans les urines conduit à une réponse semi-quantitative sans refléter le niveau d'exposition (i.e. quantité ingérée). De façon complémentaire, l'exploration de la matrice sanguine permet d'une part

d'estimer le profil des concentrations en fonction du temps et d'autre part de déterminer si les concentrations mesurées sont en adéquation avec les concentrations attendues pour un schéma d'administration précis. Cependant, l'analyse d'un prélèvement sanguin est une pratique assez peu répandue en France car les antihypertenseurs ne font pas l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP), lequel consiste à adapter la posologie d'un médicament en fonction des concentrations mesurées. En effet, malgré une relation PK/PD documentée [14–18] et une forte variabilité inter-individuelle des paramètres PK, la marge thérapeutique large des antihypertenseurs ne justifie pas un STP.

L'objectif de ce travail a été de créer un outil d'aide au diagnostic de l'inobservance reposant à la fois sur une exploration de la matrice sanguin et urinaire, et répondant aux questions suivantes : « Quels sont les laboratoires de biologie médicale assurant le dosage de l'antihypertenseur d'intérêt ? », « Quel est le délai de réalisation ? », « Quelle est la nature du prélèvement à réaliser : sang ou urine ? », « Quelle est la valeur de référence permettant de définir si la concentration mesurée correspond à la valeur attendue pour la posologie administrée au patient ? », « Quel est le prix de cette(ces) analyse(s) ? ».

Matériels et méthodes

La liste des traitements antihypertenseurs a été établie selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé pour l'hypertension artérielle en France [19].

Étant donné que les antihypertenseurs ne font pas l'objet d'un STP, il n'existe pas à ce jour de valeurs de référence sur lesquelles s'appuyer pour pouvoir comparer les concentrations mesurées chez les patients. Par conséquent, il a fallu rechercher dans la littérature les concentrations obtenues aux posologies usuelles chez des patients traités de façon répétée. Bien que ces informations aient pu être facilement colligées, il est rare de pouvoir réaliser en pratique clinique (médecine de ville ou milieu hospitalier) un prélèvement biologique aux horaires mentionnés dans les publications. Pour s'affranchir de cette difficulté, il n'existe pas d'autre solution que d'estimer la concentration obtenue à l'instant souhaité. Pour cela, il est impératif de disposer des paramètres pharmacocinétiques caractérisant le profil cinétique de la substance d'intérêt. Dans ce but, une recherche bibliographique menée dans deux bases de données, Pubmed® et Google Scholar, a été réalisée de façon standardisée à l'aide de mots-clés : « dénomination commune internationale de l'antihypertenseur », « C_{max} », « *Steady-state* », et « *kidney elimination* » (pour les substances éliminées par voie rénale). Seules les études cliniques ayant déterminé les paramètres

pharmacocinétiques de la substance d'intérêt administrée par voie orale, une fois l'état d'équilibre atteint (c'est-à-dire suite à une administration répétée sur au moins 5 demi-vies d'élimination), ont été sélectionnées. Dans un second temps, les articles mentionnant la C_{max} (concentration maximale observée) et/ou la C_{min} (concentration déterminée juste avant la réadministration du médicament), le T_{max} (temps correspondant à la concentration maximale) et la $T_{1/2}$ (demi-vie d'élimination) ont été retenus. Dans le cas où seul le profil des concentrations plasmatiques/sériques en fonction du temps était disponible dans la publication, la C_{max} , la C_{min} et le T_{max} ont alors été déterminés graphiquement à l'aide du logiciel WebPlotDigitizer [20]. Le caractère dit linéaire ou non linéaire de la cinétique a également été renseigné. En cas de cinétique linéaire, la proportionnalité entre la dose et l'exposition (profil des concentrations plasmatiques/sériques entre deux administrations) permet, par le biais d'une simple règle de trois, d'estimer l'exposition pour différentes posologies. Cette estimation ne prend toutefois pas en compte la variabilité intra-individuelle du patient (également appelée inter-occasion) car bien souvent non documentée. En cas de cinétique non linéaire, ce simple calcul est impossible et il n'existe pas d'autre solution que d'effectuer le prélèvement sanguin à l'instant précis mentionné dans la publication de référence. Par ailleurs, l'interprétation pharmacocinétique ne sera possible que si la dose administrée correspond à celle mentionnée dans cette même publication.

Pour chaque antihypertenseur listé, ont été documentés (i) le schéma posologique usuel (schéma posologique disposant d'une autorisation de mise sur le marché), (ii) pour les prélèvements sanguins : le T_{max} , la C_{max} , la C_{min} , la demi-vie d'élimination et le caractère linéaire de la cinétique, (iii) pour les recueils urinaires : la quantité retrouvée dans les urines recueillies sur 24 ou 48h selon les études.

La liste des laboratoires de pharmacologie-toxicologie en mesure de doser les antihypertenseurs a été établie à l'aide de la base de données mise à disposition par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) [21]. Lorsque des informations étaient manquantes dans le support mis à disposition par la SFPT, le tableau a été complété à partir des données issues du catalogue des actes de biologie médicale des différents laboratoires de pharmacologie-toxicologie concernés.

À partir de ce travail de synthèse, le laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie (CHU Purpan, Toulouse) a mis en place, en collaboration avec le service d'hypertension artérielle et de thérapeutique (CHU Rangueil, Toulouse), une nouvelle activité consistant à (i) doser un échantillon plasmatique/sérique ou urinaire, (ii) estimer le profil des concentrations plasmatiques/sériques (ou la quantité dans les urines) attendu aux posologies prescrites chez le patient et (iii) comparer les concentrations mesurées chez ce même patient aux valeurs issues de la littérature dans le but

d'identifier une exposition jugée insuffisante. De façon très pratique, un rapport pharmacocinétique est établi selon un plan standardisé comportant quatre parties : (A) les renseignements cliniques, (B) l'interprétation pharmacocinétique, (C) la conclusion et (D) les références bibliographiques. Dans la partie A figurent (i) les informations relatives au patient (nom, prénom) issues du système informatique du CHU de Toulouse (ORBIS), (ii) la prescription médicale (liste des antihypertenseurs avec le schéma posologique), (iii) la date et l'heure de prise des antihypertenseurs et (iiii) la date et l'heure du prélèvement sanguin ou du recueil urinaire. Dans la partie B, est représenté un tableau de synthèse contenant la valeur de référence issue de la littérature (concentration plasmatique/sérique ou quantité urinaire), la valeur mesurée (concentration plasmatique/sérique ou quantité urinaire) et si besoin les valeurs estimées à partir d'une part de la concentration issue de la littérature et d'autre part des paramètres pharmacocinétiques documentés (seule la concentration plasmatique/sérique est estimée) et la conclusion portant sur cet antihypertenseur. Pour l'estimation de la concentration plasmatique/sérique, un modèle mono-compartimental exprimé selon l'équation suivante est utilisé :

$$C_{est} = C_{ref} \cdot \exp\left(-\frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \times \Delta\right)$$

C_{est} , concentration plasmatique/sérique estimée à partir de la concentration plasmatique/sérique issue de la littérature, et qui est comparée à la concentration plasmatique/sérique mesurée chez le patient

C_{ref} , concentration plasmatique/sérique issue de la littérature pour un temps de prélèvement et un schéma posologique donnés

Δ , temps écoulé entre le moment où le prélèvement sanguin a été réalisé et le moment pour lequel il existe une concentration plasmatique/sérique de référence (concentration issue de la littérature)

$T_{1/2}$, demi-vie d'élimination moyenne ou médiane issue de la littérature

Cette équation est appliquée dans le cas où le prélèvement du patient est postérieur à celui issu de la littérature. Dans le cas inverse, C_{est} et C_{ref} sont inversées dans l'équation.

Il est à noter que cette estimation se base sur des paramètres moyens et donc que la concentration estimée ne tient pas compte de la variabilité inter-individuelle ni même intra-individuelle (i.e. inter-occasion).

La partie C comporte une conclusion globale intégrant les données de la partie B et les antécédents pharmacocinétiques du patient si ces données sont disponibles.

Résultats

La recherche bibliographique a porté sur les principales molécules prescrites en France en 2017. La liste a été établie d'une part à partir des données extraites du système national inter-régimes de l'Assurance maladie [22], et d'autre part d'après les dosages réalisés dans les laboratoires de pharmacologie-toxicologie de France.

Pour chaque antihypertenseur listé, le schéma posologique usuel, le T_{max} , la concentration plasmatique/sérique maximale et/ou minimale (ou la quantité excrétée dans les urines pour les antihypertenseurs uniquement dosés dans les urines), la demi-vie d'élimination et la linéarité de la cinétique, ont été répertoriés dans le Tableau 1. La tarification est issue de la nomenclature des actes de biologie médicale révisée de façon périodique [23].

Quatre classes thérapeutiques se dosent sur un prélèvement sanguin et seuls les diurétiques se dosent sur les urines. Six bêta-bloquants sont répertoriés dont le bisoprolol ou l'aténolol, très utilisés en France. Les concentrations attendues diffèrent selon la forme galénique de l'antihypertenseur (libération immédiate ou prolongée). Le T_{max} (Tableau 1) [23-43] varie de 1h15 à 7 heures (3h30 pour l'aténolol et 1h40 pour le bisoprolol).

Les inhibiteurs calciques bradycardisants à tropisme cardiaque ont des T_{max} de 3 à 4 heures pour le diltiazem, 10 heures pour le vérapamil tandis que la T_{max} de l'amlodipine, l'une des dihydropyridines, est de 9 heures. À ce jour, aucun laboratoire n'effectue le dosage de la féléodipine. Seuls deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être dosés : le ramipril et le perindopril avec des T_{max} variant de 20 à 45 minutes. Ces antihypertenseurs étant des prodrogues (substances non pharmacologiquement actives dont le rôle est d'accroître la biodisponibilité orale de la forme active), certains laboratoires dosent soit la prodrogue, soit la substance active, soit les deux. Les deux antagonistes de l'angiotensine II, l'irbesartan et le valsartan, ont des T_{max} entre 1h30 et 2 heures. Les α -bloquants utilisés en deuxième intention chez le patient hypertendu ont un T_{max} de 4-6h. Enfin, tous les diurétiques sont dosés idéalement sur un recueil urinaire de 24-48 h.

Le Tableau 2 répertorie les laboratoires de pharmacologie-toxicologie rattachés à un centre hospitalo-universitaire en mesure de doser le(s) antihypertenseur(s) d'intérêt, leurs coordonnées ainsi que le délai de rendu de résultat.

Un exemple de rapport rendu par le service de pharmacocinétique et toxicologie (CHU Toulouse) avec ses quatre parties est présenté Fig. 1.

Discussion

À ce jour, en routine hospitalière, les concentrations de quatre classes de médicaments antihypertenseurs (béta-bloquants, IEC, antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques) peuvent être mesurées dans le plasma/sérum alors que les diurétiques sont tous dosables sur un recueil urinaire de 24 heures au moins. Les prérequis pour assurer une interprétation des valeurs mesurées sont colligés dans un tableau destiné à être un outil d'aide à l'identification d'une sous-exposition pouvant témoigner d'un problème d'observance. En effet, si l'exposition est significativement en-dessous des valeurs attendues (i.e. plus de 2 fois l'écart-type rapporté dans la littérature) pour un schéma thérapeutique donné, cela traduit que la dose ingérée ayant conduit à cette exposition est insuffisante. Deux raisons peuvent être envisagées : soit la prise de l'antihypertenseur n'est pas régulière (i.e. la fréquence d'administration n'est pas respectée) soit l'absorption orale est incomplète. En effet, un trouble de l'absorption orale des médicaments, comme cela peut se rencontrer en cas de chirurgie bariatrique [44,45], ne peut pas être exclu. Lorsque la concentration est jugée suffisante, le clinicien doit nuancer sa conclusion en fonction des antécédents et de l'examen clinique du patient. En effet, cette méthode n'est pas suffisamment sensible pour déterminer les différents degrés d'inobservance comme par exemple des sauts/oublis de prise récents.

Outre les limites exposées ci-dessus, notre approche présente quelques exigences. En l'absence d'un prélèvement sanguin effectué exactement au T_{max} (temps pour lequel la concentration maximale est systématiquement renseignée dans le Tableau 1), la seule solution est d'estimer la concentration attendue au temps de prélèvement correspondant à celui du patient. Cette approche n'a de sens que si le prélèvement sanguin est réalisé après le T_{max} et avant la réadministration de l'antihypertenseur. En effet, un prélèvement pendant la phase d'absorption (approximativement entre la prise et le T_{max}) est ininterprétable dans le cadre d'une activité de routine hospitalière (i.e., en l'absence d'outils couramment rencontrés en pharmacocinétique de population). Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle mono-compartimental n'est pas en théorie applicable à tous les antihypertenseurs. Toutefois, cette approximation a peu d'impact si le profil cinétique est à l'état d'équilibre. Enfin, l'estimation des concentrations plasmatiques/sériques repose sur l'utilisation d'une demi-vie d'élimination moyenne ou médiane issue de la littérature, sans tenir compte de sa variabilité inter-individuelle, différente selon les molécules. Ceci conduit à un biais d'estimation d'autant plus important que le patient a une demi-vie d'élimination éloignée de la valeur moyenne/médiane utilisée. Or il est impossible, au moment du dosage plasmatique/sérique, de disposer de cette information. De ce fait, l'erreur commise sur l'estimation

de la concentration n'est pas la même pour tous les antihypertenseurs et est d'autant plus importante que la variabilité inter-individuelle de la demi-vie est élevée.

Concernant les échantillons urinaires, les valeurs de référence issues de la littérature ont été obtenues sur des recueils de 24 ou 48 heures. Ceci est rarement le cas en pratique hospitalière car le dosage des médicaments est souvent effectué dès l'hospitalisation ou à l'issue d'une consultation médicale, sur une seule miction. Bien qu'il existe des méthodes analytiques basées sur un recueil urinaire ponctuel, celles-ci ont pour vocation d'évoquer un problème d'inobservance selon une approche semi-quantitative [46,47]. De façon plus explicite, si aucun des antihypertenseurs recherchés n'est retrouvé dans les urines, l'inobservance est qualifiée de totale. Elle est jugée partielle dès l'absence d'un antihypertenseur. Par contre, l'observance est totale lorsque toutes les substances sont présentes.

Malgré des plateaux analytiques de plus en plus accessibles, le dosage des antihypertenseurs n'est pas une pratique courante en France et le plus souvent cantonnée aux seuls services hospitaliers. Ceci s'explique par le fait que les antihypertenseurs ne font pas l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Ainsi, la majorité des dosages d'antihypertenseurs correspondent à des analyses hors nomenclatures (BHN) ne bénéficiant pas d'une prise en charge par la Caisse d'Assurance Maladie. En effet, le financement de ces actes de biologie médicale, en dehors du milieu hospitalier, est à la charge du patient ou éventuellement de sa mutuelle. Améliorer les possibilités d'accès à ces dosages est un objectif que s'est fixée la société française d'HTA [48].

Conclusion

Mesurer les concentrations d'un antihypertenseur dans le plasma/sérum ou les urines d'un patient recevant un traitement de façon répétée, et comparer les valeurs mesurées aux valeurs issues (ou estimées à partir des valeurs issues) de la littérature est une approche réalisable en pratique hospitalière pour garantir une bonne exposition au traitement antihypertenseur sur laquelle s'appuyer pour évoquer un problème d'inobservance.

Remerciements

Nous remercions Madame Céline Deit pour son aide technique.

Nous remercions le Dr Blandine Juillard-Condat, maître de conférences et praticienne hospitalier au CHU de Toulouse (université Toulouse III), pour l'accès aux données de l'Assurance maladie.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

- [1] L. Gourbail, HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Fiche mémo, rapport d'élaboration. Septembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte [Consulté le 10 mai 2019].
- [2] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
- [3] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1;39(33):3021-104.
- [4] Perrine AL, Lecoffre C, Blacher J, Ollié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2018;(10):170-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018_10_1.html [Consulté le 10 mai 2019 (10 pp.)].
- [5] Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014 Jan;16(1):14-26.
- [6] Herttua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimäki M. Poor adherence to statin and antihypertensive therapies as risk factors for fatal stroke. *J Am Coll Cardiol* 2016 Apr 5;67(13):1507-15.
- [7] Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* 2011 May 9;171(9):814-22.
- [8] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986 Jan;24(1):67-74.
- [9] Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 2017 Jun;35(6):1133-44.

- [10] Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013 Aug;62(2):218-25.
- [11] Azizi M, Ménard J, Peyrard S, Lièvre M, Marre M, Chatellier G. Assessment of patients' and physicians' compliance to an ACE inhibitor treatment based on urinary N-Acetyl Ser-Asp-Lys-Pro determination in the noninsulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria, proteinuria, cardiovascular events, and ramipril (DIABHYCAR) study. *Diabetes Care* 2006 Jun;29(6):1331-6.
- [12] Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014 Jun;100(11):855-61.
- [13] Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2017 Sep;35(9):1891-8.
- [14] Bertera FM, Mayer MA, Opezzo JA, Taira CA, Höcht C. Comparison of different pharmacodynamic models for PK–PD modeling of verapamil in renovascular hypertension. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2008 May-Jun;57(3):212-9.
- [15] Harder S, Thürmann P, Rietbrock N. Concentration/effect analysis of antihypertensive drugs. *Am J Ther* 1994 Aug;1(2):116-24.
- [16] Breithaupt-Grögler K, Ungethüm W, Meurer-Witt B, Belz GG. Pharmacokinetic and dynamic interactions of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril with hydrochlorothiazide, bisoprolol and nilvadipine. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Jul;57(4):275-84.
- [17] Kiriyama A, Honbo A, Nishimura A, Shibata N, Iga K. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of antihypertensive drugs, nifedipine and propranolol, in spontaneously hypertensive rats to investigate characteristics of effect and side effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 Apr;76:21-9.
- [18] Csajka C, Buclin T, Fattinger K, Brunner HR, Biollaz J. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of angiotensin receptor blockade in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(2):137-52.
- [19] Haute autorité de santé. Fiche mémo HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta__mel.pdf. [Consulté 21 mai 2019 (10pp.)].
- [20] Logiciel WebPlotDigitizer. 2019. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/download.html>. [Consulté 21 mai 2019].
- [21] Société française de pharmacologie. Suivi thérapeutique pharmacologique et personnalisation des traitements. <https://www.pharmacol-fr.org/catalogue-des-analyses> [Consulté le 21 mai 2019].

- [22] Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. 2019. <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/> [Consulté le 21 mai 2019].
- [23] Ameli. Le codage des actes biologiques - NABM. Main 2017. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/nomenclatures-codage/codage-actes-biologiques-nabm>. [Consulté le 21 mai 2019].
- [24] Fleurot O, Lecocq B, Lecocq V, Le Liboux A, Montay G, Frydman A, et al. A comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study of conventional and sustained-release preparations of acebutolol in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1991;5(7):601-9.
- [25] Ishizaki T, Oyama Y, Suganuma T, Sasaki T, Nakaya H, Shibuya T, et al. A dose ranging study of atenolol in hypertension: fall in blood pressure and plasma renin activity, beta-blockade and steady-state pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1983 Jul;16(1):17-25.
- [26] Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE. Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31(1):59-62.
- [27] Kendall MJ, John VA, Quarterman CP, Welling PG. A single and multiple dose pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and slow-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 Feb;17(2):87-92.
- [28] Sandberg A, Abrahamsson B, Svenheden A, Olofsson B, Bergstrand R. Steady-state bioavailability and day-to-day variability of a multiple-unit (CR/ZOK) and a single-unit (OROS) delivery system of metoprolol after once-daily dosing. *Pharm Res* 1993 Jan;10(1):28-34.
- [29] Lindamood C, Ortiz S, Shaw A, Rackley R, Gorski JC. Effects of commonly administered agents and genetics on nebivolol pharmacokinetics: drug-drug interaction studies. *J Clin Pharmacol* 2011 Apr;51(4):575-85.
- [30] Gomeni R, Bianchetti G, Sega R, Morselli PL. Pharmacokinetics of propranolol in normal healthy volunteers. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977 Jun;5(3):183-92.
- [31] Garg DC, Jallad NS, Mishriki A, Chalavarya G, Kraml M, Fencik M, et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of conventional and long-acting propranolol. *J Clin Pharmacol* 1987 May-Jun;27(5):390-6.
- [32] Marino MR, Dey M, Garg DC, Jallad NS, Dorick DM, Martinez JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-acting propranolol 60-mg capsules: a comparative evaluation. *J Clin Pharmacol* 1987 Nov;27(11):885-91.
- [33] Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986 Jul;22(1):21-5.

- [34] Leeuwenkamp OR, Visscher HW, Mensink CK, Jonkman JH. A comparative study of the steady-state pharmacokinetics of immediate-release and controlled-release diltiazem tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(3):243-7.
- [35] Moreland TA, McMurdo ME, McEwen J. Multiple dose comparison of a whole 240 mg verapamil sustained-release tablet with two half tablets. *Biopharm Drug Dispos* 1989 May-Jun;10(3):311-9.
- [36] Louis WJ, Workman BS, Conway EL, Worland P, Rowley K, Drummer O. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992 Sep;20(3):505-11.
- [37] Macha S, Sennewald R, Rose P, Schoene K, Pinnetti S, Woerle HJ, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteer. *Clin Ther* 2013 Mar;35(3):226-35.
- [38] Marino MR, Langenbacher K, Ford NF, Uderman HD. Uderman, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1998 Mar;38(3):246-55.
- [39] Müller P, Flesch G, de Gasparo M, Gasparini M, Howald H. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(6):441-9.
- [40] Weiss P, Hersey RM, Dujovne CA, Bianchine JR. The metabolism of amiloride hydrochloride in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1969;10:401-6.
- [41] Michael RK, Ralph EC, Arden WG, Barbara MK. Pharmacokinetics of orally administered furosemide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1974;15:178-86.
- [42] Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977 Dec 2;12(4):297-303.
- [43] Caruso FS, Szabadi RR, Vukovich RA. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *Am Heart J* 1983 Jul;106(1 Pt 2):212-20.
- [44] Karim A, Zagarella J, Hribar J, Dooley M. Spironolactone. I. Disposition and metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1976 Feb;19(2):158-69.
- [45] Miller AD, Smith KM. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2006 Oct 1;63(19):1852-7.
- [46] Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation* 2016 Sep 20;134(12):847-57.

- [47] Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014 Jun;100(11):855-61.
- [48] Société française d'hypertension artérielle. La stratégie nationale de santé pour les maladies hypertensives: propositions de la Société française d'hypertension artérielle. Décembre 2017.. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2017/12/LIVRE-SFHTA_STRATEGIE-NATIONALE-DE-SANTE-MALADIES-HYPERTENSIVES_DECEMBRE-2017.pdf [Consulté le 21 mai 2019 (80 pp.)].

Figure 1.

PARTIE A

Interprétation pharmacologique des concentrations en antihypertenseurs

Renseignements cliniques :

Le traitement antihypertenseur de **M. KH** est le suivant :

Le 22.02.18 :

- Spironolactone 25 mg : 1 cp le matin
- Bisoprolol 5 mg : 1 cp le matin
- Amlodipine 10 mg : 1 cp le soir
- Perindopril 8 mg : 1 cp le matin
- Indapamide 1.5 mg : 1 cp le matin
- Urapidil 60 mg : 1 cp le matin et 1 cp le soir

Le dosage sanguin du bisoprolol et de l'amlodipine a été réalisé à partir d'un prélèvement du 22.02.18 à 06h00.

Pour doser les diurétiques urinaires, un échantillon d'urine a été recueilli à 06h00 le 22.02.18.

Pour faciliter les calculs et de façon arbitraire, si les horaires de prise ne sont pas spécifiés sur le bon de demande, les horaires choisis sont : Matin = 8h, Midi = 12h, Soir = 20h

Pour chacune des molécules, une recherche bibliographique a permis de déterminer les concentrations observées aux posologies usuelles.

PARTIE B

Prélèvement sanguin					
	1h 40 après la prise	9h après la prise	10h après la prise	12h après la prise	22h après la prise
AMLODIPINE : $T_{1/2} = 36h$; cinétique linéaire					
C° référence pour 15 mg ^[1]		18,1 ± 7,1 ng/mL			
C° estimée pour 10 mg		12,06 ± 4,7 ng/mL	11,88 ± 4,7 ng/mL		
C° mesurée			< 50 ng/mL		
<i>La concentration en amlodipine mesurée chez le patient (< 50 ng/mL) est indétectable. Toutefois, la concentration attendue est inférieure à la limite de quantification.</i>					
BISOPROLOL : $T_{1/2} = 10h$; cinétique linéaire					
C° référence pour 10 mg ^[2]	55,5 ± 15,6 ng/mL				
C° estimée pour 5 mg	27,8 ± 7,8 ng/mL				6,8 ± 1,9 ng/mL
C° mesurée					8,66 ng/mL
<i>La concentration mesurée en bisoprolol (8,66 ng/mL) est conforme à la valeur attendue</i>					

Recueil urinaire	
SPIRONOLACTONE : Pour une dose unique de 25 mg, la quantité mesurée sur des urines de 24h doit être de 79,5 ± 53,75 µg ^[3]	
Prélèvement ponctuel	Absence
<i>Le dosage a été réalisé sur un prélèvement ponctuel des urines ; seul un échantillon issu des urines de 24h permettrait une comparaison fiable avec les valeurs publiées</i>	
INDAPAMIDE : Pour une dose unique de 1,5 mg, la quantité mesurée sur des urines de 24h doit être de 600 µg ^[4]	
Prélèvement ponctuel	Absence
<i>Le dosage a été réalisé sur un prélèvement ponctuel des urines ; seul un échantillon issu des urines de 24h permettrait une comparaison fiable avec les valeurs publiées.</i>	

PARTIE C

Conclusion

- > Pas de défaut d'absorption
- > Pas de défaut suspecté d'observance même si la limite de quantification pour l'amlodipine ne permet pas de conclure pour cette molécule. Par ailleurs, ceci a conduit le laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie à changer de sous-traitant pour le dosage de l'amlodipine afin de pouvoir interpréter les concentrations mesurées.

PARTIE D

Références

- [1] Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers, after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. Br J Clin Pharmacol 1986 Jul;22(1):21-5.
- [2] Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE. Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicine. Eur J Clin Pharmacol 1986;31(1):59-62.
- [3] Sadée W, Daggioglu M, Schröder R. Pharmacokinetics of spironolactone, canrenone and canrenoate-k in humans. J Pharmacol Exp Ther 1973 Jun;185(3):686-95.
- [4] Caruso FS, Szabadi RR, Vukovich RA. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. Am Heart J 1983 Jul;106(1 Pt 2):212-20.

Tableau 1. Dosage des antihypertenseurs prescrits en fonction des recommandations actuellement appliquées en France.

Schéma posologique, T_{max} , concentration maximale et/ou minimale attendue, $T_{1/2}$ d'élimination, laboratoires de pharmacologie-toxicologie en mesure de doser l'hypertenseur d'intérêt, et coût de l'analyse pour les β -bloquants (A), pour les inhibiteurs calciques (B), pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (C), pour les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (D), et pour les α -bloquants (E). Schéma posologique, durée de recueil urinaire, quantité attendue dans les urines, laboratoires de pharmacologie-toxicologie en mesure de doser l'hypertenseur d'intérêt, et coût de l'analyse pour les principaux diurétiques (F).

PRELEVEMENTS SANGUINS						
PRINCIPES ACTIFS	DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES				LABORATOIRES	COUT DE L'ANALYSE
	Schéma posologique usuel	Tmax	Concentration max/min mesurée	T _{1/2} d'élimination		
β-BLOQUANTS (A)						
ACEBUTOLOL [23]	400 mg 1 cp le matin OU 200 mg 1 cp le matin et 1 cp le soir	2h30	<u>Pour 200 mg x 2/J</u> C _{max} = 401 ± 148 ng/mL	3h30	ANGERS, BORDEAUX, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, LYON, MARSEILLE, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN CAEN	BHN 250 (M114) Soit 67,50 € B120 Soit 32,40€
ATENOLOL [24]	100 mg 1 cp le matin OU 50 mg 2 cp le matin	3h30	<u>Pour 25 mg</u> C _{max} = 117 ± 23 ng/mL C _{min} = 16 ± 2 ng/mL <u>Pour 50 mg</u> C _{max} = 219 ± 43 ng/mL C _{min} = 40 ± 8 ng/mL <u>Pour 100 mg</u> C _{max} = 390 ± 34 ng/mL C _{min} = 68 ± 11 ng/mL	10h	BORDEAUX, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, LYON, MARSEILLE, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
BISOPROLOL [25]	Posologie maximale 10 mg par jour le matin	1h40	<u>Pour 10 mg</u> 55,5 ± 15,6 ng/mL	10h	ANGERS, BORDEAUX, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, LYON, MARSEILLE, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
METOPROLOL [26]	1 à 2 comprimés de 100 mg par jour en 1 ou 2 prises	1h15	<u>Pour 100 mg x 2 / J</u> C _{max} = 247 ± 79 ng/mL C _{min} = 39 ± 22 ng/mL	3h30	BORDEAUX, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, LYON, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
METOPROLOL LP [27]	<u>Succinate</u> : posologie initiale de 23,75 mg LP / jour Posologie maximale de 190 mg LP / jour <u>Tartrate</u> : 1 à 2 cp 100 mg LP ou 1 cp 200 mg LP	7h	<u>Métoprolol succinate 95 mg LP</u> C _{max} = 44,4 ng/mL C _{min} = 23,3 ng/mL <u>Métoprolol tartrate 200 mg LP</u> C _{max} = 247 ± 167 ng/mL C _{min} = 16 ± 19 ng/mL	4h 3h30	BORDEAUX, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, LYON, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
NEBIVOLOL [28]	5 mg 1 cp par jour	1h 4h	<u>Métaboliseur rapide</u> <u>Pour 10 mg</u> C _{min} = 0,2 ng/mL C _{ss} = 0,6 ng/mL C _{max} = 2,5 ng/mL <u>Métaboliseur lent</u> <u>Pour 10 m</u> C _{min} = 23,1 ng/mL C _{ss} = 30,4 ng/mL C _{max} = 37,9 ng/mL	11h 33h	BORDEAUX, GARCHES, GRENOBLE, LIMOGES, LYON, PARIS LARIBOISIERE	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €

PROPRANOLOL [29]– [31]	40 mg 1 à 4 cp par jour	1h30	<u>Pour 20 mg x 3 / J</u> $C_{max} = 20,0 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 4,1 \text{ ng/mL}$ <u>Pour 40 mg x 4 / J</u> $C_{max} = 85,0 \pm 6,8 \text{ ng/mL}$ $C_{24h} = 22,1 \text{ ng/mL}$	4h	ANGERS, BORDEAUX, CAEN, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, LYON, MARSEILLE, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN, TOULOUSE	B(NABM) 120 Soit 32,40 €
PROPRANOLOL LP [30], [31]	1 gélule LP 80 mg ou LP 160 mg le matin	6h	<u>Pour 80 mg LP</u> $18,7 \pm 2,7 \text{ ng/mL}$ <u>Pour 160 mg LP</u> $C_{max} = 53,7 \pm 6,8 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 14,8 \text{ ng/mL}$	10h	ANGERS, BORDEAUX, CAEN, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LIMOGES, MARSEILLE, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, REIMS, ROUEN, TOULOUSE	B(NABM) 120 Soit 32,40 €

INHIBITEURS CALCIQUES (B)						
AMLODIPINE [32]	Posologie initiale habituelle 5 mg 1 cp par jour Posologie maximale : 1 cp 10 mg par jour	9h	<u>Pour 15 mg</u> $C_{max} = 18,1 \pm 7,1 \text{ ng/mL}$	45h	ANGERS, CLERMONT-FERRAND, GARCHES, GRENOBLE, PARIS LARIBOISIERE, MARSEILLE, REIMS	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
DILTIAZEM [33]	Posologie usuelle : 60 mg 1 cp 3 fois par jour Posologie maximale : 60 mg 1 cp 6 fois par jour	3h45	<u>Pour 60 mg x 3 / J</u> $C_{max} = 83,9 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 35,4 \text{ ng/mL}$	5h	ANGERS, CAEN, CLERMONT-FERRAND, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LYON, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, REIMS, LIMOGES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 € B(NABM)120 soit 32,40€
DILTIAZEM LP [33]	Posologie initiale : 1 gélule 200 mg LP Possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à une gélule de 300 mg LP par jour	3h	<u>Pour 90 mg LP x 2 / J</u> $C_{max} = 88,0 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 34,6 \text{ ng/mL}$ <u>Pour 120 LP x 2 / J</u> $C_{max} = 96,7 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 33,9 \text{ ng/mL}$	5h	ANGERS, CAEN, CLERMONT-FERRAND, GARCHES, GRENOBLE, LILLE, LYON, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, REIMS, LIMOGES	B(NABM) 120 – Code acte : 1678 Soit 32,40 €
VERAPAMIL [34]	240 mg 1 cp le matin Si besoin : possible ajout de ½ cp le matin ou le soir	10h30	<u>Pour 240 mg</u> $C_{max} = 143 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 22,2 \text{ ng/mL}$ <u>Pour 120 mg x 2 / J</u> $C_{max} = 160 \text{ ng/mL}$ $C_{min} = 22 \text{ ng/mL}$	10h	ANGERS, GARCHES, GRENOBLE, LIMOGES, LYON, MARSEILLE, NANCY, PARIS LARIBOISIERE, POITIERS, REIMS, ROUEN, TOULOUSE	B(NABM) 120 – Code acte : 1678 Soit 32,40 €

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (C)

PERINDOPRIL [35]	5 mg 1 cp par jour le matin Possibilité 10 mg en une fois le matin	45 min	<p align="center"><u>Pour 2 mg</u> $C_{max} = 32,2 \pm 9,5$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 4 mg</u> $C_{max} = 50,9 \pm 11,6$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 8 mg</u> $C_{max} = 143,1 \pm 32,3$ ng/mL</p>	1h30	GARCHES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
PERINDOPRILATE [35]	Forme pharmacologiquement active non commercialisée, libérée in vivo par la prodrogue (Perindopril)	3h	<p align="center"><u>Pour 2 mg</u> Perindopril $C_{max} = 6,7 \pm 1,0$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 4 mg</u> Perindopril $C_{max} = 15,2 \pm 2,6$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 8 mg</u> Perindopril $C_{max} = 36,4 \pm 14,0$ ng/mL</p>	40h	GARCHES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
RAMIPRIL [36]	Dose initiale 2,5 mg 1 cp par jour Dose maximale 10 mg en une prise par jour	20 min	<p align="center"><u>Pour 5 mg</u> $C_{max} = 3,8$ ng/mL</p>	3h30	GARCHES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
RAMIPRILATE [36]	Forme pharmacologiquement active non commercialisée, libérée in vivo par la prodrogue (Ramipril)	2h	<p align="center"><u>Pour 5 mg</u> Ramipril $C_{max} = 11,9$ ng/mL</p>	7h	GARCHES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS À L'ANGIOTENSINE II (D)

IRBESARTAN [37]	Dose initiale 150 mg 1 cp par jour Possibilité 300 mg 1 cp par jour	1h30	<p align="center"><u>Pour 150 mg</u> $C_{max} = 2040 \pm 40$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 300 mg</u> : $C_{max} = 3300 \pm 80$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 600 mg</u> $C_{max} = 4400 \pm 700$ ng/mL</p> <p align="center"><u>Pour 900 mg</u> $C_{max} = 5600 \pm 2100$ ng/mL</p>	12h	GARCHES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €
VALSARTAN [38]	Dose initiale 80 mg 1 cp par jour Possibilité 160 mg 1 fois par jour et 320 mg 1 fois par jour	2h	<p align="center"><u>Pour 200 mg</u> $C_{max} = 3940$ ng/mL</p>	6h	GARCHES	BHN 250 (M114) Soit 67,50 €

PRELEVEMENTS URINAIRES					
PRINCIPES ACTIFS	DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES			LABORATOIRES	COÛT DE L'ANALYSE
	Schéma posologique	Durée des recueils urinaires	Quantité attendue		
PRINCIPAUX DIURETIQUES (F)					
AMILORIDE CHLORHYDRATE [39]	Dose usuelle 5 à 10 mg/jour Dose maximale 20 mg/jour	24h	<u>Administration unique de 20 mg</u> 9 mg	CLERMONT-FERRAND, LIMOGES❶, REIMS❶	BHN 250 (M108) Soit 67,50 €❶
FUROSEMIDE [40]	Dose usuelle 20 à 120 mg/jour en 1 ou plusieurs prises Possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 250-1000 mg/jour (avant dialyse)	24h	<u>Administration unique de 80 mg</u> 24-40 mg	BORDEAUX, CLERMONT- FERRAND, DIJON, GARCHES, LIMOGES❶, LYON, POITIERS, REIMS❶	BHN 250 (M108 / M114) Soit 67,50 €❶
HYDROCHLORO- THIAZIDE [41]	Dose usuelle 12,5 à 25 mg/jour	48h	<u>Administration unique de 25 mg</u> 17,9 ± 4,2 mg <u>Administration unique de 50 mg</u> 32,4 ± 8,6 mg	GARCHES, LIMOGES❶, SAINT-ETIENNE, REIMS❶,	BHN 250 (M108 / M114) Soit 67,50 €❶
INDAPAMIDE [42]	1 cp LP de 1,5 mg/jour jusqu'à maximum 1 cp (non LP) de 2,5 mg/jour	24h	<u>Administration unique de 1,5 mg</u> 600 µg <u>Administration unique de 2,5 mg</u> 1 mg	, GARCHES, LIMOGES❶, REIMS❶	BHN 250 (M108 / M 114) Soit 67,50 €❶
SPIRONOLACTONE [43]	Dose initiale 50 mg/jour Dose maximale 100 mg/jour	24h	<u>Administration unique de 400 mg</u> 77 ± 25 mg	CLERMONT-FERRAND, GARCHES, LIMOGES❶	BHN 250 (M108) Soit 67,50 €❶

❶ Les laboratoires proposent une analyse unitaire ou un criblage.

C_{max} : concentration maximale ; C_{min} : concentration minimale ; Cp : comprimé ; LP : libération prolongée ; $T_{1/2}$: temps de demi-vie d'élimination

Tableau 2. Laboratoires de pharmacologie-toxicologie en mesure de doser le(s) antihypertenseur(s) d'intérêt.

Ces mêmes laboratoires sont retrouvés dans le Tableau 1.

Laboratoire	Contact	Délai de rendu de résultat
Amiens	03 22 08 70 00	1 semaine
Angers	02 41 35 36 43	Quotidien
Bordeaux	05.56.79.59.91	1 semaine
Caen	02.31.06.46.70	< à 15 jours
Clermont-Ferrand	04.73.75.18.24	Quotidien
Dijon	03.80.29.52.05	1 semaine
Garches	01.47.10.79.20	1 semaine
Grenoble	04.76.76.54.92	3 jours
Lille	03.20.44.49.60	1 semaine
Limoges	05.55.05.61.40	1 semaine
Lyon	04.78.86.38.55	Quotidien
Marseille	04.91.38.75.65	Quotidien
Nancy	03.83.85.13.84	3 jours
Paris Lariboisière	01.49.95.65.74	1 à 3 jours
Poitiers	05.49.44.37.46	1 semaine
Reims	03.26.78.75.31	1 semaine
Rouen	02.32.88.90.30	1 semaine
Saint-Etienne	04.77.12.74.64	Quotidien
Toulouse	05.67.69.03.83	Quotidien